

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
5. Februar 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/011449 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 295/205**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2003/008230**

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. Juli 2003 (25.07.2003)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
102 33 919.8 25. Juli 2002 (25.07.2002) DE  
102 38 048.1 20. August 2002 (20.08.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **WILEX AG** [DE/DE]; Grillparzerstrasse 10, 81675  
München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WOSIKOWSKI-  
BUTERS, Katja** [DE/DE]; Seerosenstr. 3, 85586 Poing  
(DE). **SPERL, Stefan** [DE/DE]; Scharfreiterplatz 16,  
81549 München (DE). **SOMMER, Joachim** [DE/DE];  
Höhenweg 3, 61200 Wölfersheim (DE).

(74) Anwalt: **WEICKMANN & WEICKMANN**; Postfach  
860 820, 81635 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

**Veröffentlicht:**

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-  
öffentlichen nach Erhalt des Berichts*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: **METHOD FOR THE PRODUCTION OF PHENYLALANINE DERIVATIVES**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PHENYLALANIN-DERIVATEN**

(57) Abstract: The invention relates to an improved method for the production of 3-amidino- or 3-guanidinophenylalanine deriva-  
tives, especially triisopropylphenyl-sulfonyl-substituted 3-amidino- or 3-guanidinophenylalanine derivatives.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 3-Amidino- oder 3-Guanidinophe-  
nylalanin-Derivaten, insbesondere von Triisopropylphenyl-sulfonyl-substituierten 3-Amidino- oder 3-Guanidinophenylalanin-Deri-  
vaten.

WO 2004/011449 A2

## Verfahren zur Herstellung von Phenylalanin-Derivaten

### Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 3-Amidino- oder 3-Guanidinophenylalanin-Derivaten, insbesondere von Triisopropylphenyl-sulfonyl-substituierten 3-Amidino- oder 3-Guanidino-phenylalanin-Derivaten.

10

Die Herstellung von 3-Amidinophenylalanin-Derivaten, insbesondere von  $N\alpha$ -(2,4,6-Triisopropyl-phenylsulfonyl)-3-amidino-(L)-phenylalanin-4-ethoxycarbonyl-piperazid (WX-UK1) und deren Verwendung als Urokinase-Inhibitoren ist beispielsweise in CH-A-6 89 611, WO 00/04954 und WO 15 00/17158 sowie in der Publikation Stürzebecher et al. (Bioorg. Med. Chem. Let. 9 (1999), 3147-3152) beschrieben. DE 102 25 876.7 beschreibt die Herstellung von Guanidinophenylalanin-Derivaten als Urokinaseinhibitoren. Die dort verwendeten Syntheseverfahren sind im Labormaßstab ohne Weiteres nachvollziehbar, für industrielle Anwendungen jedoch zu aufwändig und zu teuer. Insbesondere die Synthese der Vorstufe 2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl (TIPPS)-(L)-3-cyanophenylalanin durch Reaktion von 20 (L)-3-Cyanophenyl-alanin und TIPPS-Cl ist problematisch. Diese Reaktion liefert im Allgemeinen relativ geringe Produktausbeuten von maximal 45 %, da 53 % hydrolisiertes TIPPS-OH als unerwünschtes Nebenprodukt anfallen. Zusätzlich kann das erwünschte Reaktionsprodukt nur über aufwändige Chromatografieverfahren vom Nebenprodukt getrennt werden. Ein weiteres Problem besteht darin, dass kein kostengünstiges Verfahren zur Herstellung des als Ausgangsmaterial verwendeten 3-Cyanophenylalanins bekannt war.

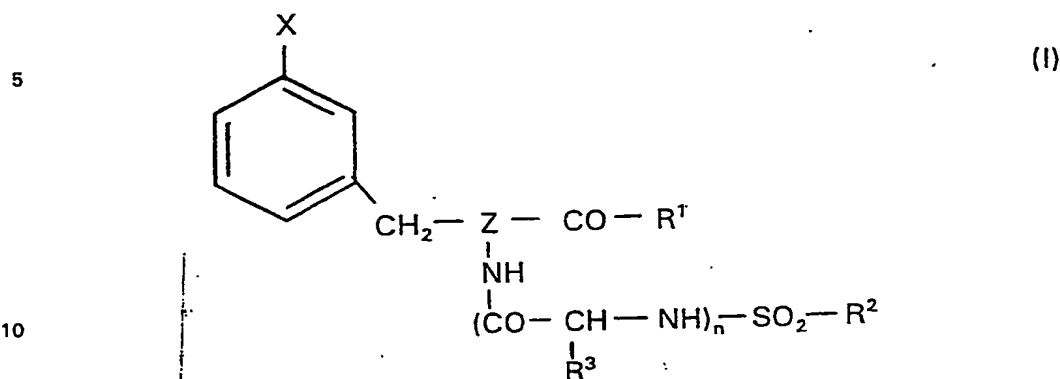
30

- 2 -

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, die Nachteile des aus dem Stand der Technik bekannten Syntheseverfahrens mindestens teilweise zu überwinden.

- 5 Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von 3-Amidino- oder 3-Guanidinophenylalanin-Derivaten, umfassend eine oder mehrere der folgenden Maßnahmen:
- 10 (a) Verwendung von 3-Cyanobenzylbromid als Ausgangsmaterial, das mit einem N-geschützten Aminomalonsäurediester zu einem N-geschützten Cyanophenylalanin umgesetzt wird;
  - (b) Aufarbeitung des Produkts aus der Reaktion von 3-Cyanophenylalanin und einem gegebenenfalls substituierten Phenylsulfonylhalogenid, insbesondere 2,4,6-Triisopropyl-phenylsulfonyl (TIPPS)-halogenid, in einem wässrigen Medium;
  - 15 (c) Umsetzung eines N-geschützten 3-Cyanophenylalanins mit einem Piperazinderivat unter Bildung eines N-geschützten 3-Cyanophenylalanin-piperazids und dessen anschließende Umsetzung mit einem gegebenenfalls substituierten Phenylsulfonylhalogenid, insbesondere einem TIPPS-halogenid;
  - 20 (d) Umsetzung von 3-Cyanophenylalanin mit einer quaternären Ammoniumhydroxidverbindung zu einem 3-Cyanophenylalanin-ammoniumsalz und dessen anschließende Umsetzung mit einem gegebenenfalls substituierten Phenylsulfonylhalogenid, insbesondere einem TIPPS-halogenid;
  - 25 (e) Umsetzung von 3-Cyanophenylalanin mit einer Trialkylsilanverbindung zu einem 3-Cyanophenylalanintrialkylsilylester und dessen anschließende Umsetzung mit einem gegebenenfalls substituierten Phenylsulfonylhalogenid.
- 30 Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung von 3-Amidino- oder 3-Guanidinophenylalanin abgeleitete neue Urokinase-Inhibitoren der allgemeinen Formel I,

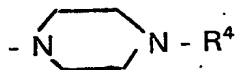
- 3 -



die als Racemate sowie als L- bzw. D-konfigurierte Verbindungen vorliegen  
und in denen

15 X eine Amidino- oder Guanidinogruppe ist,

R<sup>1</sup> eine Gruppe der Formel



20

darstellt, in welcher R<sup>4</sup>

- (i) einen gegebenenfalls z.B. mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Hydroxyl, Carboxyl, Sulfonyl, Nitro, Cyano, Oxo oder/und Halogen substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, wie z.B. Ethoxycarbonyl, oder Arylrest, wie z.B. Phenyl, p-Halogenphenyl, Naphthyl,
- (ii) einen gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyrest oder
- (iii) einen gegebenenfalls z.B. mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Hydroxyl, Carboxyl, Sulfonyl, Nitro, Cyano, Oxo oder/und Halogen substituierten Phenoxy- bzw. Benzyloxycarbonylrest bedeutet,
- 25
- 30

- 4 -

- $R^2$  einen gegebenenfalls z.B. mit  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy, Hydroxyl, Carboxyl, Sulfonyl, Nitro, Cyano, Oxo oder/und Halogen substituierten Phenylrest, wie beispielsweise Phenyl, 4-Methyl-phenyl, 2,4,6-Trimethyl-phenyl, 2,4,6-Triisopropyl-phenyl, 4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl darstellt,
- $R^3$  H oder verzweigtes bzw. unverzweigtes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl ist und n 0 oder 1 bedeutet,
- 10  $Z$  N oder  $CR^9$  bedeutet, wobei  $R^9$  H oder verzweigtes oder unverzweigtes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl ist, sowie deren Herstellung.

Die Verbindungen können auch als Salze, vorzugsweise als physiologisch verträgliche Säuresalze, z.B. als Salze von Mineralsäuren, besonders bevorzugt als Hydrochloride, oder als Salze von geeigneten organischen Säuren vorliegen.

Von den in den allgemeinen Ansprüchen definierten Verbindungen sind solche, bei denen  $R^2$  einen einfach, zweifach oder dreifach alkylsubstituierten Phenylrest, insbesondere einen 2,4,6-substituierten Phenylrest, z.B. einen 2,4,6-Triisopropylphenyl-Rest darstellt, und  $n = 0$  ist, von besonderer Bedeutung. Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen, bei denen  $Z$  CH ist.

25 Besonders bevorzugt handelt es sich bei der Verbindung der Formel (I) um  $N\alpha$ -(2,4,6-Triisopropyl-phenylsulfonyl)-3-amidino-(D,L)-phenylalanin-4-ethoxycarbonyl-piperazid,  $N\alpha$ -(2,4,6-Triisopropyl-phenylsulfonyl)-3-guanidino-(D,L)-phenylalanin-4-ethoxycarbonyl-piperazid, um die L-Enantiomeren davon oder um pharmazeutisch verträgliche Salze dieser Verbindungen.

- 5 -

In Maßnahme (a) wird vorzugsweise ein N-Acyl-geschützter Aminomalonsäurediester, insbesondere ein N-Acetyl-geschützter Amino-malonsäurediester, wie etwa Acetamido-malonsäurediethylester, verwendet. Die Verwendung des Acetyl-geschätzten Diesters ist bevorzugt, da das entsprechende Acetylphenylalanin in der weiteren Synthese in isomerenreine Zwischenprodukte überführt werden kann. Die Ausgangsmaterialien 3-Cyanobenzylbromid sowie der N-geschützte Aminomalonsäurediester sind kommerziell erhältlich und können in hoher Ausbeute zu einem N-geschützten 3-Cyanophenylalanin umgesetzt werden.

Gemäß Maßnahme (b) erfolgt die Aufarbeitung des Reaktionsprodukts von 3-Cyanophenylalanin, insbesondere von (L)-3-Cyanophenylalanin, und einem gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten, z.B. einem sterisch gehinderten Phenylsulfonyl-halogenid, insbesondere TIPPS-Cl, in einem wässrigen Medium, vorzugsweise in Wasser. Das erwünschte Produkt wird in 95 %iger oder noch höherer Reinheit ohne chromatografische Trennung erhalten. Überraschenderweise gelingt auf einfache Weise eine im wesentlichen qualitative Abtrennung des unerwünschten Phenylsulfonyl-hydroxids, insbesondere TIPPS-OH.

Geeignete Substituenten am Phenylsulfonylhalogenid sind z.B. ein oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylreste, welche wiederum ein- oder mehrfach z.B. mit Halogen substituiert sein können (z.B. Trichlormethyl, Trifluormethyl), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyreste oder/und Halogene. Besonders bevorzugt sind Triisopropylphenylsulfonylchlorid sowie 4-Methylphenylsulfonylhalogenide, 4-Methoxyphenylsulfonylhalogenide, 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenylsulfonylhalogenide, 2,2-Dimethyl-6-methoxyphenylsulfonylhalogenide, Trimethylphenylsulfonylhalogenide, Trichlormethylphenylsulfonylhalogenide und Trifluormethylphenylsulfonylhalogenide.

Gemäß Maßnahme (c) wird 3-Cyanophenylalanin, insbesondere das (L)-3-Cyanophenylalanin, zu einem N-geschützten Derivat, z.B. einem tBOC

- 6 -

geschützten Derivat, umgesetzt. Anschließend erfolgt die Reaktion mit einem Piperazin-Derivat, z.B. Ethoxycarbonylpiperazid, unter Bildung eines N-geschützten 3-Cyanophenylalanin-piperazids. Dieses Produkt wird nach Abspaltung der Schutzgruppe anschließend mit einem gegebenenfalls substituierten, z.B. einem sterisch gehinderten Phenylsulfonylhalogenid, insbesondere TIPPS-Cl, umgesetzt. Diese Reaktion verläuft nicht über die Bildung des Nebenprodukts TIPPS-OH und bedarf daher keiner zusätzlichen Reinigungsschritte des gewünschten Produkts.

10 Gemäß Maßnahme (d) wird 3-Cyanophenylalanin, insbesondere (L)-3-Cyanophenylalanin mit einer quaternären Ammoniumhydroxidverbindung, wie etwa Benzyltrimethylammoniumhydroxid (Triton B), zu einem 3-Cyanophenylalanin-ammoniumsalz umgesetzt. Dieses Produkt wird anschließend mit einem gegebenenfalls substituierten, z.B. einem sterisch gehinderten  
15 Phenylsulfonylhalogenid, insbesondere TIPPS-Cl, ohne nennenswerte Bildung des Nebenprodukts TIPPS-OH zum gewünschten Produkt TIPPS-3-Cyanophenylalanin reagiert. Bevorzugte Phenylsulfonylhalogenide sind die oben unter Maßnahme (b) angegebenen.

20 Gemäß Maßnahme (e) wird 3-Cyanophenylalanin, insbesondere (L)-3-Cyanophenylalanin zunächst mit einer Trialkylsilanverbindung umgesetzt. Als Trialkylsilanverbindung werden bevorzugt Verbindungen eingesetzt, in denen die Alkylreste gleich oder verschieden sind und jeweils 1 bis 20, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Besonders bevorzugt wird  
25 Trimethylsilan verwendet. Die Umsetzung erfolgt vorteilhafterweise in einem wasserfreien Lösungsmittel, beispielsweise in Dichlormethan. Die freie Aminosäure 3-Cyanophenylalanin wird bevorzugt mit einem Überschuss an Trialkylsilanverbindung, beispielsweise 2 bis 4, insbesondere 2,5 bis 3 Äquivalenten davon im Lösungsmittel, beispielsweise in Dichlormethan, suspendiert. Dabei bildet sich intermediär der wasserempfindliche Trialkylsilylester, beispielsweise der Trimethylsilylester, als Schutz vor  
30 Dimerisierung und durch die gleichzeitige Silylierung der Aminogruppe wird

- 7 -

die Nucleophilie erhöht, wodurch die anschließende Reaktion mit einem gegebenenfalls substituierten Phenylsulfonylhalogenid beschleunigt wird. Bevorzugte Phenylsulfonylhalogenide sind die oben unter Maßnahme (3)b angegebenen. Der als Zwischenprodukt gebildete 3-Cyanophenylalanin-trialkylsilylester wird dann mit einem gegebenenfalls substituierten Phenylsulfonylhalogenid, insbesondere mit Triisopropylphenylsulfonylchlorid (TIPPS-Cl) zum gewünschten Produkt TIPPS-3-Cyanophenylalanin umgesetzt. Bei dieser Umsetzung wird vorteilhafterweise eine Base, beispielsweise Diisopropylethylamin (DIPEA) zugesetzt. Bei dieser Reaktion kann das gewünschte Produkt in hoher Ausbeute und in hoher Reinheit erhalten werden.

Weiterhin soll die Erfindung durch die nachfolgenden Abbildungen und Beispiele erläutert werden:

15

**Abbildung 1** zeigt eine erste Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens, umfassend die Verwendung von Maßnahme (a), d.h. Verwendung von 3-Cyanobenzylbromid und Acetamidomalonsäurediethyl-ester als Ausgangsmaterialien. Der Reaktionsansatz bei der Umsetzung von (L)-3-Cyanophenylalanin und TIPPS-Cl kann in wässrigem Medium (Maßnahme (b)) aufgearbeitet werden.

**Abbildung 2** zeigt eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens gemäß Maßnahme (c). Eine Lösung von (L)-3-Cyanophenylalanin wird unter Schotten-Baumann-Bedingungen mit Pyrokohlensäure-di-*tert*-butylester (BOC<sub>2</sub>O) umgesetzt, um die entsprechende BOC-geschützte Aminosäure (BOC-L-Phe(3-CN)-OH) zu erhalten. Diese wird mit N-Ethoxycarbonylpiperazin und einem geeigneten Kupplungsreagens (etwa DCC, HBTU, PyBOP oder anderen in der Peptidchemie üblicherweise eingesetzten Reagenzien) zum korrespondierenden Amid BOC-L-Phe(3-CN)-Pip-COOEt umgesetzt. Durch Lösen der Verbindung in starken Säuren (z.B. Trifluoressigsäure, HCl-Gas in Dioxan oder Methanol) wird die BOC-Schutzgruppe



- 8 -

vom Molekül abgespalten. Die dadurch entstandene freie Aminogruppe lässt sich unter Zusatz von organischen Basen (z.B. Triethylamin oder Diisopropylethylamin) in einem wasserfreien Lösungsmittel mit Triisopropylphenylsulfonylchlorid (TIPPS-Cl) zum entsprechenden Sulfonamid TIPPS-L-Phe(3-CN)-Pip-COOEt umsetzen. Der Vorteil dieser Reaktionssequenz ist, dass die Umsetzung mit TIPPS-Cl unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt werden kann, wodurch keine Hydrolyse des Sulfonylchlorids zur Sulfonsäure auftritt. Durch vorangegangene Reaktion der freien Carbonsäurefunktion von BOC-L-Phe(3-CN)-OH mit dem Piperazin treten auch keine Nebenreaktionen, wie Polymerisierung der Aminosäure durch Aktivierung der Carbonsäure mittels des Sulfonylchlorids, auf. Hierdurch wird die Aufarbeitung der Verbindungen enorm vereinfacht, was die benötigten zwei zusätzlichen Reaktionsschritte (Umsetzung mit BOC<sub>2</sub>O und spätere Abspaltung der BOC-Schutzgruppe durch Säure) rechtfertigt.

15

**Abbildung 3** zeigt eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens gemäß Maßnahme (d). Die freie Aminosäure L-3CN-Phe wird zusammen mit einem Äquivalent einer Ammoniumhydroxidverbindung, z.B. Benzyltrimethylammoniumhydroxid, in Methanol gelöst und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum abgezogen. Zur Entfernung von entstandenem Wasser wird mit Toluol nachrotiert, da Wasser mit Toluol ein Azeotrop bildet. Das resultierende farblose Öl ist anschließend in Dichlormethan löslich. In diesem oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel verläuft die Reaktion mit TIPPS-Cl (langsame Zugabe unter Kühlung) unter Zusatz eines tertiären Amins, z.B. Diisopropylethylamin, quantitativ ohne nennenswerte Nebenreaktionen innerhalb weniger Stunden. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt in Ethylacetat gelöst, sauer und neutral gewaschen, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Produkt wird aus Ether im Vakuum aufgeschäumt und getrocknet.

30

- 9 -

**Abbildung 4** zeigt eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens gemäß Maßnahme (e). Die freie Aminosäure L-3-CN-Phe wird zusammen mit einem Überschuss an Trimethylsilan in Dichlormethan suspendiert und für 1,5 Stunden unter Rühren refluxiert. Dadurch bildet sich intermediär der äußerst wasserempfindliche Trimethylsilylester als Schutz vor Dimerisierung. Durch die gleichzeitige Silylierung der Aminogruppe wird die Nucleophilie erhöht, was die folgende Reaktion mit TIPPS-Cl beschleunigt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Eisbad gekühlt und DIPEA als Base zugegeben. TIPPS-Cl kann ohne besondere Vorkehrungen (z.B. ist kein Lösen oder Zutropfen nötig) auf ein Mal zugegeben werden. Die Reaktionslösung wird 30 Minuten bei 0 °C und dann 1 bis 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel kann anschließend im Vakuum abgezogen werden. Der Rückstand wird 5 Minuten in Wasser gerührt, um den Silylester abzuspalten und dann zwischen 10 ml Ethylacetat + 30 ml Ether und 5 % KHSO<sub>4</sub> verteilt. Die organische Phase wird zwei Mal sauer und zwei Mal mit destilliertem Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Es wurde ein Mal mit wenig Toluol nachrotiert und das Öl im Vakuum getrocknet. Das Öl wurde mit 20 ml Petrolether versetzt und kurz im Ultraschallbad behandelt, wobei das Produkt auskristallisiert. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 84 % weißes, kristallines Pulver. Die Reinheit gemessen mit HPLC bei 220 nm betrug 80 %.

### Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Amidino- oder 3-Guanidinophenylalanin-Derivaten, umfassend eine oder mehrere der folgenden Maßnahmen:
- (a) Verwendung von 3-Cyanobenzylbromid als Ausgangsmaterial, das mit einem N-geschützten Aminomalonsäurediester zu einem N-geschützten Cyanophenylalanin umgesetzt wird;
- (b) Aufarbeitung des Produkts aus der Reaktion von 3-Cyanophenylalanin und einem gegebenenfalls substituierten Phenylsulfonylhalogenid, insbesondere 2,4,6-Triisopropyl-phenylsulfonyl (TIPPS)-halogenid, in einem wässrigen Medium;
- (c) Umsetzung eines N-geschützten 3-Cyanophenylalanins mit einem Piperazinderivat unter Bildung eines N-geschützten 3-Cyanophenylalanin-piperazids und dessen anschließende Umsetzung mit einem gegebenenfalls substituierten Phenylsulfonylhalogenid, insbesondere einem TIPPS-halogenid;
- (d) Umsetzung von 3-Cyanophenylalanin mit einer quaternären Ammoniumhydroxidverbindung zu einem 3-Cyanophenylalanin-ammoniumsalz und dessen anschließende Umsetzung mit einem gegebenenfalls substituierten Phenylsulfonylhalogenid, insbesondere einem TIPPS-Halogenid oder/und
- (e) Umsetzung von 3-Cyanophenylalanin mit einer Trialkylsilanverbindung zu einem 3-Cyanophenylalanintrialkylsilylester und dessen anschließende Umsetzung mit einem gegebenenfalls substituierten Phenylsulfonylhalogenid.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

- 11 -

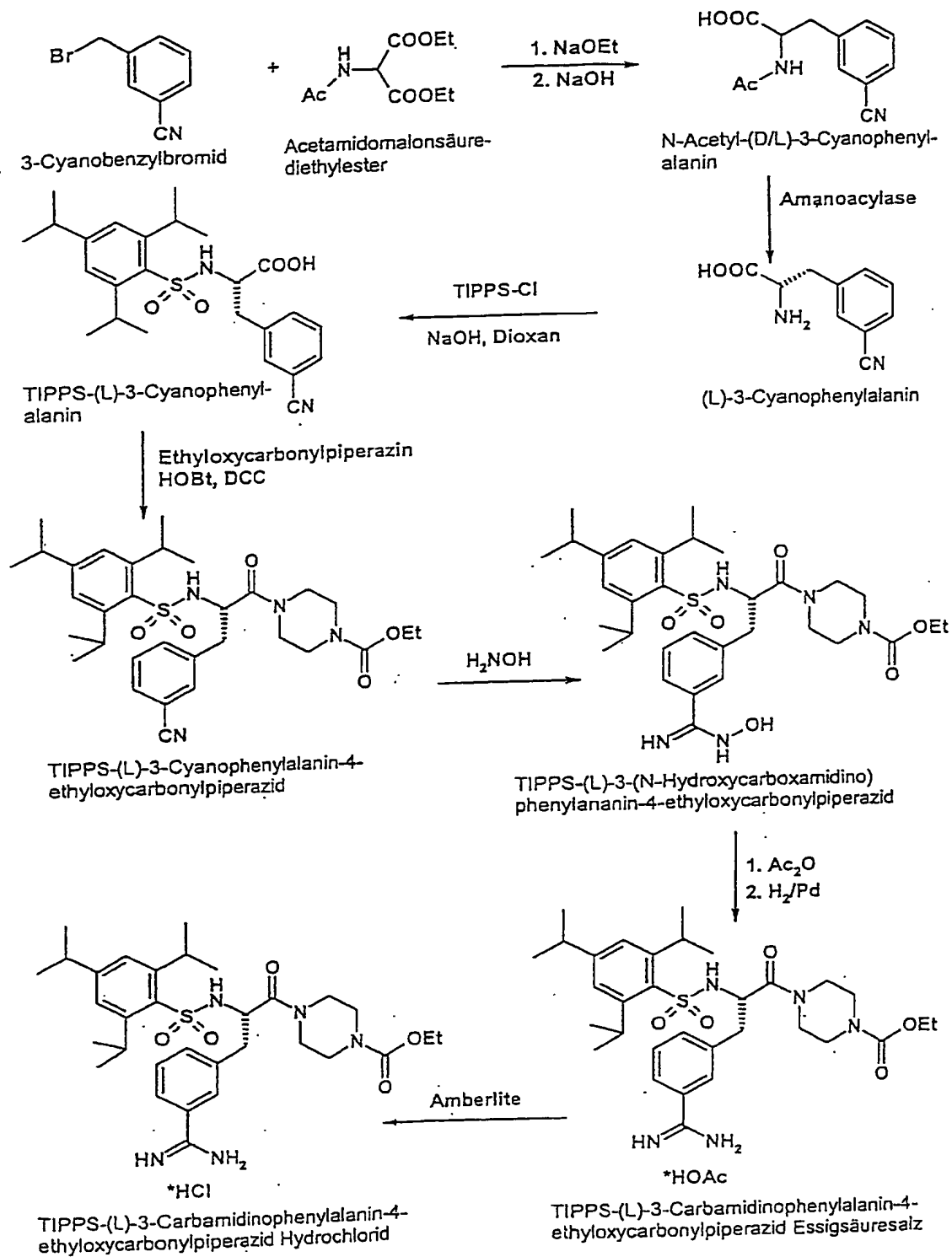
dass man in Maßnahme (a) einen N-Acyl-geschützten Aminomalon-säurediester, insbesondere einen Acetamidomalonsäurediester verwendet.

- 5     3.     Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,  
          dadurch gekennzeichnet,  
          dass man in Maßnahme (b), (c), (d) oder (e) TIPPS-Cl verwendet.
4.     Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3,  
10       dadurch gekennzeichnet,  
          dass man in Maßnahme (c) als Piperazinderivat N-Ethoxycarbonyl-piperazin verwendet.
5.     Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4,  
15       dadurch gekennzeichnet,  
          dass man  $N\alpha$ -(2,4,6-Triisopropyl-phenylsulfonyl)-3-amidino-(D,L)-phenylalanin-4-ethoxycarbonyl-piperazid,  $N\alpha$ -(2,4,6-Triisopropyl-phenylsulfonyl)-3-guanidino-(D,L)-phenylalanin-4-ethoxycarbonyl-piperazid oder die L-Enantiomeren davon herstellt.

20

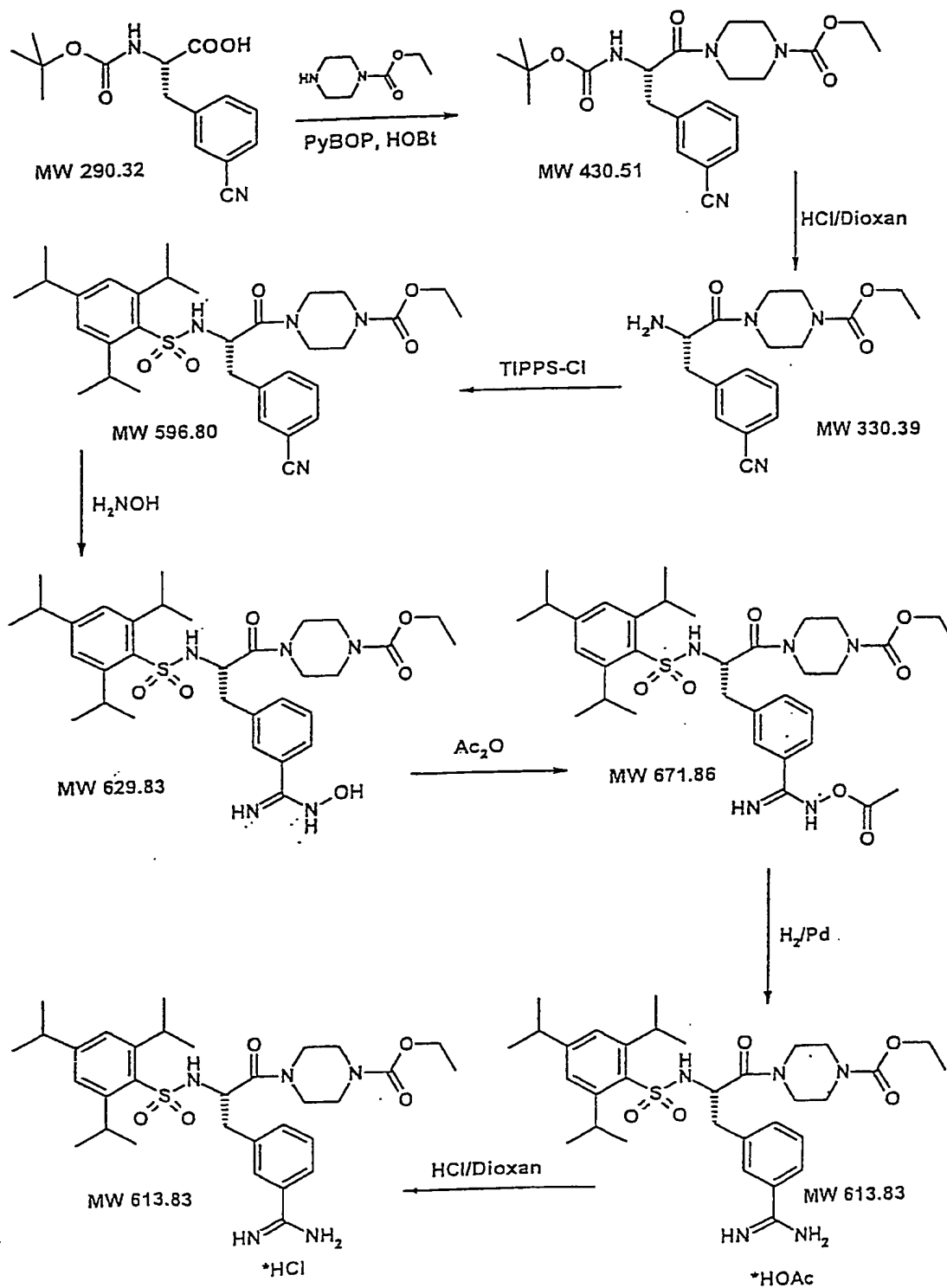
-1/4-

Abbildung 1



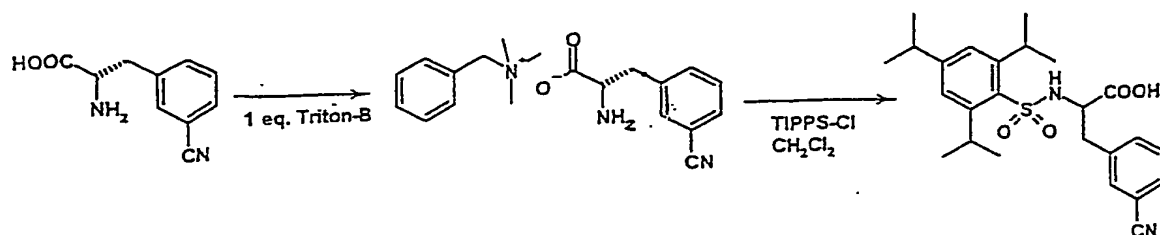
-2/4-

Abbildung 2



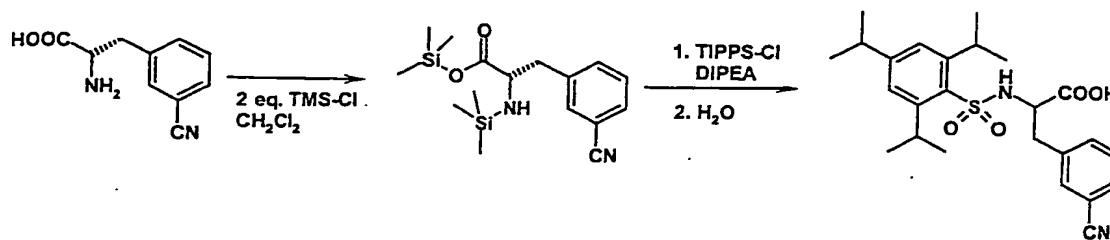
-3/4-

Abbildung 3



- 4/4 -

Abbildung 4





(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
5. Februar 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/011449 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 295/205**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008230

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. Juli 2003 (25.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 33 919.8 25. Juli 2002 (25.07.2002) DE  
102 38 048.1 20. August 2002 (20.08.2002) DE

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US*): WILEX AG [DE/DE]; Grillparzerstrasse 10, 81675  
München (DE).

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

(72) Erfinder; und

**Veröffentlicht:**

— *mit internationalem Recherchenbericht*

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): WOSIKOWSKI-  
BUTERS, Katja [DE/DE]; Seerosenstr. 3, 85586 Poing  
(DE). SPERL, Stefan [DE/DE]; Scharfreiterplatz 16,  
81549 München (DE). SOMMER, Joachim [DE/DE];  
Höhenweg 3, 61200 Wölfersheim (DE).

— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen*

(74) Anwalt: WEICKMANN & WEICKMANN; Postfach  
860 820, 81635 München (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des Internationalen  
Recherchenberichts: 8. April 2004

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF PHENYLALANINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PHENYLALANIN-DERIVATEN

(57) Abstract: The invention relates to an improved method for the production of 3-amidino- or 3-guanidinophenylalanine derivatives, especially triisopropylphenyl-sulfonyl-substituted 3-amidino- or 3-guanidinophenylalanine derivatives.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 3-Amidino- oder 3-Guanidinophenylalanin-Derivaten, insbesondere von Triisopropylphenyl-sulfonyl-substituierten 3-Amidino- oder 3-Guanidinophenylalanin-Derivaten.



WO 2004/011449 A3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08230

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D295/205

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92/08709 A (PENTAPHARM AG) 29 May 1992 (1992-05-29) page 10; example 1	1,2,5
A	----- LEE K ET AL: "Fluorobenzamidrazone Thrombin Inhibitors: Influence of Fluorine on Enhancing Oral Absorption" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 17, 6 September 1999 (1999-09-06), pages 2483-2486, XP004188848 ISSN: 0960-894X Schema 1 ----- -/--	1,2,5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 October 2003

Date of mailing of the international search report

09.02.04

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08230

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>STURZEBECKER J ET AL:            "3-Amidinophenylalanine-based Inhibitors            of Urokinase"            BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,            OXFORD, GB,            vol. 9, no. 21,            1 November 1999 (1999-11-01), pages            3147-3152, XP004181024            ISSN: 0960-894X            cited in the application            the whole document            -----</p>	1,2,5

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**EP03/08230****Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**SEE SUPPLEMENTAL SHEET**

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
**1 (Teil), 2, 5 (Teil)**

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**EP03/08230**

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1 (in part), 2, 5 (in part)

Process for producing 3-amidino or 3-guanidino phenylalanine derivatives, comprising step (a).

2. Claims 1 (in part), 3 (in part), 5 (in part)

Process for producing 3-amidino or 3-guanidino phenylalanine derivatives, comprising step (b).

3. Claims 1 (in part), 3 (in part), 4, 5 (in part)

Process for producing 3-amidino or 3-guanidino phenylalanine derivatives, comprising step (c).

4. Claims 1 (in part), 3 (in part), 5 (in part)

Process for producing 3-amidino or 3-guanidino phenylalanine derivatives, comprising step (d).

5. Claims 1 (in part), 3 (in part), 5 (in part)

Process for producing 3-amidino or 3-guanidino phenylalanine derivatives, comprising step (e).

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/08230

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9208709	A	29-05-1992	AU 8868991 A	11-06-1992
			CA 2073776 A1	16-05-1992
			WO 9208709 A1	29-05-1992
			EP 0511347 A1	04-11-1992
			JP 5503300 T	03-06-1993
			US 5518735 A	21-05-1996
-----				

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PO 03/08230

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07D295/205

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 92/08709 A (PENTAPHARM AG) 29. Mai 1992 (1992-05-29) Seite 10; Beispiel 1	1,2,5
A	LEE K ET AL: "Fluorobenzamidrazone Thrombin Inhibitors: Influence of Fluorine on Enhancing Oral Absorption" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 9, Nr. 17, 6. September 1999 (1999-09-06), Seiten 2483-2486, XP004188848 ISSN: 0960-894X Schema 1	1,2,5

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Oktober 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03.02.04

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC EP 03/08230

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>STURZEBECKER J ET AL:            "3-Amidinophenylalanine-based Inhibitors            of Urokinase"            BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,            OXFORD, GB,            Bd. 9, Nr. 21,            1. November 1999 (1999-11-01), Seiten            3147-3152, XP004181024            ISSN: 0960-894X            in der Anmeldung erwähnt            das ganze Dokument            -----</p>	1,2,5



**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:  
1 (Teil), 2, 5 (Teil)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

## 1. Ansprüche: 1(Teil),2,5(Teil)

Verfahren zur Herstellung von 3-Amidino- oder  
3-Guanidinophenylalanin-Derivaten umfassend Schritt (a)  
---

## 2. Ansprüche: 1(Teil),3(Teil),5(Teil)

Verfahren zur Herstellung von 3-Amidino- oder  
3-Guanidinophenylalanin-Derivaten umfassend Schritt (b)  
---

## 3. Ansprüche: 1(Teil),3(Teil),4,5(Teil)

Verfahren zur Herstellung von 3-Amidino- oder  
3-Guanidinophenylalanin-Derivaten umfassend Schritt (c)  
---

## 4. Ansprüche: 1(Teil),3(Teil),5(Teil)

Verfahren zur Herstellung von 3-Amidino- oder  
3-Guanidinophenylalanin-Derivaten umfassend Schritt (d)  
---

## 5. Ansprüche: 1(Teil),3(Teil),5(Teil)

Verfahren zur Herstellung von 3-Amidino- oder  
3-Guanidinophenylalanin-Derivaten umfassend Schritt (e)  
---

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/JP 03/08230

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9208709 A	29-05-1992	AU 8868991 A	11-06-1992
		CA 2073776 A1	16-05-1992
		WO 9208709 A1	29-05-1992
		EP 0511347 A1	04-11-1992
		JP 5503300 T	03-06-1993
		US 5518735 A	21-05-1996
-----			